

Aromatische Substitution

Neue Ergebnisse zur elektrophilen Substitution von Arenen: Ist der π -Komplex eine wesentliche Zwischenstufe und was ist seine Natur?

Dieter Lenoir*

Stichwörter:

Ab-initio-Rechnungen · Arene · Aromatische Substitutionen · Elektrophile Additionen · Reaktionsmechanismen

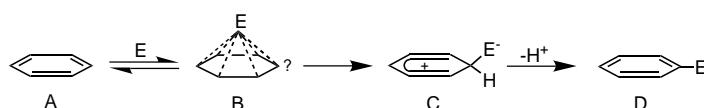
„Chemie ist die Lehre von den stofflichen Metamorphosen der Materie. Ihr wesentlicher Gegenstand ist nicht die existierende Substanz, sondern vielmehr ihre Vergangenheit und Zukunft.“

Kekulé, 1861

1. Problemstellung

Organisch chemische Reaktionen kann man in eine überschaubare Zahl von mechanistischen Typen einteilen. Elektrophile Substitutionsreaktionen an Arenen mit Elektrophilen wie H^+ , Cl_2 , Br_2 , NO^+ , NO_2^+ , SO_3 , Alkyl- oder Acyl-Kationen gehören zum Repertoire der präparativen und mechanistischen Organischen Chemie.^[1] Jeder Student lernt den Unterschied zwischen den primär gebildeten Zwischenstufen, den so genannten π - und σ -Komplexen (Areniumion oder Wheland-Zwischenstufe, Schema 1).

Die π -Komplexbestabilität wurde 1950 aus den relativen Gleichgewichtslagen der Reaktionen von alkylsubstituierten Arenen mit HCl bestimmt. Die energetischen Unterschiede zwischen Benzol und Pentamethylbenzol sind relativ klein, k_{rel} variiert zwischen 0.61 und 1.67. Die σ -Komplexbestabilität wurde



Schema 1. Lehrbuchmeinung über den Verlauf elektrophiler Substitutionsreaktionen.

aus den relativen Basizitäten von Arenen gegenüber HF bestimmt, die relativen Unterschiede variieren zwischen 0.09 und 29900.^[2] Bei den meisten Substitutionen findet man eine starke Abhängigkeit der Gesamtgeschwindigkeit von der Art der Substituenten, was auf die Bildung des intermediären Areniumions als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hinweist. Nach den von Mulliken entwickelten Vorstellungen über Elektronendonor/-acceptor(EDA)-Komplexe^[3] wurden π - oder Charge-Transfer(CT)-Komplexe erstmals 1949 von Benesi und Hildebrand für die Reaktion von Benzol mit Elektrophilen wie Brom und Iod aus den charakteristischen CT-Banden im UV/Vis-Spektrum nachgewiesen.^[4] Dem aromatischen CT-Komplex aus Benzol und Brom wurde auf der Grundlage einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von Hassel und Strømme eine zentrosymmetrische Über-Ring-Struktur zugeschrieben,^[5] die in die Lehrbücher eingegangen ist (Struktur B in Schema 1). Ungeklärt blieb bis jetzt, ob der mit dem Substrat A im Gleichgewicht stehende CT-Komplex auf der Neben- oder Hauptreaktionskoordinate liegt.

Die bei elektrophilen Additionsreaktionen (Halogenierungen) von Alkenen, Allenen und Alkinen auftretenden CT-Komplexe sind im letzten Jahrzehnt untersucht worden. Die Reaktion ver-

läuft am Anfang analog zur aromatischen Substitution: Bildung eines CT-Komplexes mit anschließender Dissoziation zum Haloniumion, das dann ein Nucleophil addiert.^[6] Die Kardinalfragen lauten für beide Reaktionstypen: Wie weist man nach, dass der intermediäre CT-Komplex eine wesentliche Zwischenstufe ist, d.h. auf der Haupt- und nicht der Nebenreaktionskoordinate liegt? Und wie weist man nach, welche Struktur, Natur und Bedeutung diese Zwischenstufe hat? Zur Beantwortung dieser Fragen sind für beide Reaktionstypen neue Lösungsansätze entwickelt worden.

2. Elektrophile Substitutionen an Arenen

Die neuen Ergebnisse von Koch et al.^[7] sind ein sehr wichtiger Beitrag zur Organischen Chemie. Sie zeigen für die Bromierung von Benzol und Toluol eindeutig die Existenz von CT-Komplexen als wesentliche Zwischenstufe.^[7] Es ist Kochis Gruppe durch eine spezielle Technik gelungen, verschiedene Aren-Brom-CT-Komplexe zu isolieren und ihre Struktur durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bei sehr tiefen Temperaturen (-150°C) zu bestimmen. Die Herstellung des Benzol-Brom-Komplexes in einer Glaskapillare ist eine expe-

[*] Prof. Dr. D. Lenoir
Institut für Ökologische Chemie
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und
Gesundheit
Postfach 1129, 85764 Neuherberg
(Deutschland)
Fax: (+49) 89-3187-4047
E-mail: lenoir@gsf.de

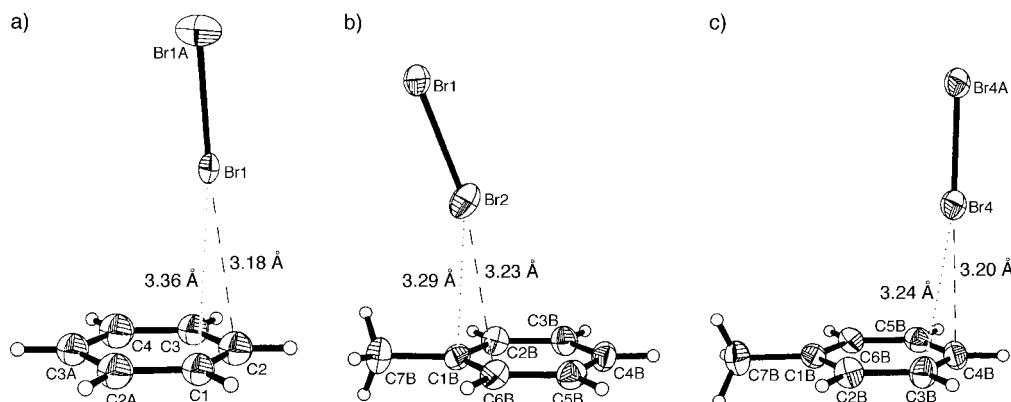


Abbildung 1. Ergebnisse der Einkristall-Röntgenstrukturanalysen der CT-Komplexe von Benzol (a) und Toluol (b und c) mit Brom (ORTEP-Darstellung). Aus Lit. [7c], Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

rimentelle Meisterleistung: „The equimolar mixture of benzene and bromine remained liquid at -30°C , but crystal nucleation was readily initiated by carefully brushing liquid nitrogen over the capillary with a cotton applicator. By a series of local (manual) warmings all but one small crystal was alternatively dissolved/melted, and the remaining single crystal was allowed to grow along the capillary axis at -40°C .“ Es ist wahrscheinlich, dass man durch dieses ausfeilte Verfahren Fehlordnungen im Kristall vermeidet.

Die bei -150°C bestimmten Strukturen ergeben für Benzol und Toluol eine unsymmetrische „Over-bond“-Struktur (Über-Kanten-Struktur, Abbildung 1), was im Gegensatz zu den alten, symmetrischen Über-Ring-Strukturen steht. Für Toluol erhält man zwei isomere CT-Komplexe. Die früher durchgeführten Strukturbestimmungen von Hassel und Strømme erfolgten bei höheren Temperaturen (ca. -40°C) und können daher infolge von Fehlordnungen und thermischer Beweglichkeit der Atome in der Kristallpackung zur falschen Strukturzuordnung geführt haben. Diese Strukturen lassen sich durch die Haptizität beschreiben.^[7b] Das Br₂-Molekül steht im CT-Komplex nahezu senkrecht und asymmetrisch über einer Kante (Bindung) des Benzols bzw. Toluols (siehe Abbildung 1). Die Achse von Br₂ ist zur C₆-Achse des Benzols um 6.1° gewinkelt, die Abstände sind zu den benachbarten Ringkohlenstoffatomen deutlich verschieden.

Kochi et al. konnten die CT-Komplexe aus Benzol oder Toluol mit Brom bei tiefer Temperatur (von -30 bis -78°C) im Festzustand zu Brombenzol

bzw. Bromtoluol und HBr umsetzen, die Umsetzung verläuft nach einer Kinetik 1. Ordnung. Damit konnten sie die Existenz der aromatischen CT-Komplexe direkt als wesentliche Zwischenstufe nachweisen. Die Regioselektivität der Bromierung von Toluol, das ist das in Eisessig gefundene *o/p*-Verhältnis von ca. 1:2, wird auch in der festen Phase beobachtet. Auffallend ist, dass die Reaktion auch in fester Phase über eine ionische Zwischenstufe ohne Stabilisierung durch ein Lösungsmittel verläuft. Hierzu sei erwähnt, dass nach Angabe von Kaupp^[21] die Wagner-Meerwein-Umlagerung von Camphenhydrochlorid zu Isobornylchlorid auch bei 25°C im kristallinen Zustand abläuft, ein bemerkenswerter Effekt von „Solvatisierung“ einer ionischen Zwischenstufe ohne Lösungsmittel im Kristall. Kochi spricht hierbei von topochemischer Kontrolle einer Festphasenreaktion.

Bei der Bromierung von Hexamethylbenzol unter ähnlichen Bedingungen erhält man ein tiefrotes Salz mit der Formel C₆(CH₃)₆Br⁺Br₃⁻. Die Struktur zeigt, dass es sich in diesem Fall um den σ -Komplex (Areniumion) handelt, die Umwandlung des vorgelagerten CT-Komplexes hat wahrscheinlich eine niedrige Barriere. Das Salz hat im Kristall mit Br₃⁻ als Anion eine geringfügige Fehlordnung, die mit SbF₆⁻ als Anion nicht auftritt (Abbildung 2).

Struktur und elektronische Natur der CT-Komplexe von Benzol und Toluol mit Brom können aus Ab-initio- (MP2/6-

311 + G**) und DFT-Rechnungen abgeleitet werden,^[8] die berechnete Struktur entspricht weitgehend den experimentell ermittelten Werten von Kochi et al., was in Abbildung 3 für den Benzol-Brom-Komplex gezeigt ist. Auffallend ist, dass die berechnete Komplexbildungsenergie (Tabelle 1), ausgedrückt durch ΔE , deutlich größer ist als die mit der gleichen Methode berechneten Werte für die Brom-Komplexe aus Ethylen, Ethin und Allen.^[9] Es ist möglich, dass die von Kochi et al. postulierten Strukturanteile von Radikalionen bei aromatischen Komplexen eine größere Rolle spielen als bei den aliphatischen Brom-CT-Komplexen.

Die relative Stabilität von zentrosymmetrischer Über-Ring-Struktur zur

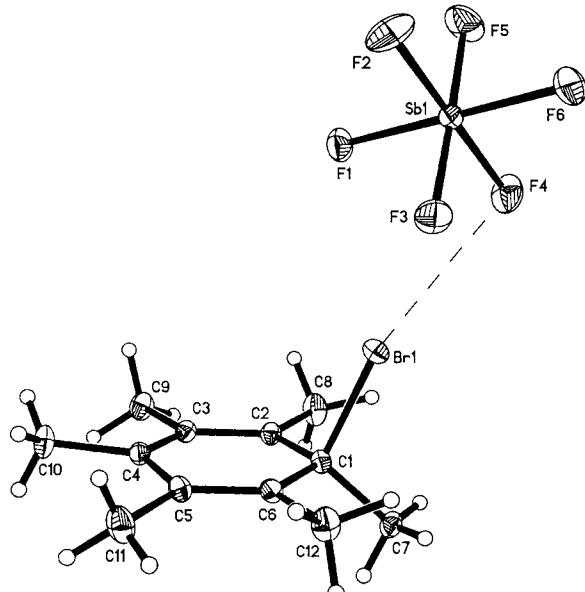


Abbildung 2. Ergebnis der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des Produkts aus Hexamethylbenzol und Brom mit SbF₆⁻ als Anion (ORTEP-Darstellung). Aus Lit. [7c], Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

Tabelle 1: Berechnete thermodynamische Parameter für den CT-Komplex aus Benzol und Brom [8]

[a]	Benzol:Br ₂	Basissätze
ΔE	-5.46 (-1.74)	MP2/6-311 + G** (B3LYP/6-311 + G**)
ΔE _{ZPE}	-5.74 (-2.05)	MP2/6-311 + G** + ZPE// MP2/6-31G* (B3LYP/6-311 + G** + ZPE//B3LYP/6-31G*)
Δ(ΔG) ^{b]}	1.20 (4.58)	MP2/6-31G* (B3LYP/6-31G*)
Δ(ΔS)	-24.3 (-29.7)	

[a] Werte für Energien in kcal mol^{-1} , für Entropien in $\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ [b] Bei 298,15 K

Cannoli R.: [D] Bei 298.15 K.

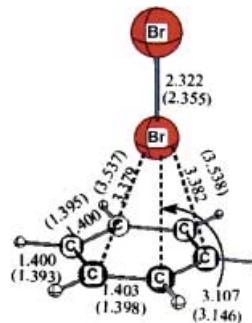


Abbildung 3: Berechneter CT-Komplex aus Benzol und Brom.^[8] Zur näheren Angabe der verwendeten Methoden und der berechneten Parameter siehe Lit. [9].

Kanten-koordinierten Struktur und zum Areniumion hängt sowohl von der Art des Elektrophils als auch von der Wahl des Arens ab. Es sei erwähnt, dass Kochi et al. für den Komplex aus Mesitylen und NO bereits 1991 eine symmetrische Über-Ring-Struktur abgeleitet hatten.^[7b]

Auch für die Reaktion von Arenen mit anderen Elektrophilen wie H^+ ,^[10] sekundären und tertiären Alkylkationen^[11] sowie $\text{SO}_3^{[12]}$ wurden jetzt die entsprechenden CT- bzw. σ -Komplexe experimentell und theoretisch untersucht. Die Existenz einer symmetrischen Über-Ring-Struktur kann in diesen Fällen ausgeschlossen werden, sie liegt energetisch wesentlich höher als die der anderen Konfigurationen. Für protoniertes Benzol, C_6H_7^+ , lässt sich durch Anwendung der Technik der Photodissociation der mit Argon oder Stickstoff gebildeten Komplexe in der Gasphase mit hochaufgelöster IR-Spektroskopie (Bandenanalyse der C-H-Schwingungen im Bereich bei 2800 cm^{-1}) der σ -Komplex als stabilste Spezies nachweisen.

sen.^[10] Dieses Ergebnis stimmt mit Rechnungen überein, nach denen die kantenprotonierte Form um 6.4 kcal mol⁻¹ und die symmetrische Über-Ring-Struktur um 49.3 kcal mol⁻¹ energiereicher ist als die Benzeniumionen-Struktur. Dieses neue Ergebnis stimmt auch mit den früheren NMR-Untersuchungen von Olah et al. überein, der dieses Teilchen in supersaurer Lösung untersucht hat. Hier sind die kantenprotonierten Strukturen Übergangszustände der sechsfach entarteten Umlagerung.^[13]

Die Alkylierung von Benzol mit dem *tert*-Butyl-, 2-Propyl- und Methylkation als Elektrophil wurde von Heidrich theoretisch (MP2/6-31 + G**) untersucht.^[11] Nur bei der Reaktion mit dem tertiären Carbokation findet man ein Minimum auf der Energiehyperfläche, welches einem CT-Komplex mit einer Über-Atom-koordinierten Struktur (C_s) entspricht. Neben einer Über-Kanten-Struktur mit C_s -Symmetrie findet man eine „Face“-Struktur (C_3) neben drei „Quasi-Face“-Strukturen (C_s) mit ähnlichem Energieinhalt. Das nahezu ebene Kation kann sich relativ frei auf dem π -Elektronengürtel des Benzols bewegen, um über einen Übergangszustand mit C_1 -Symmetrie in den ca. 6 kcal mol⁻¹ stabileren σ -Komplex überzugehen (Abbildung 4). Die Reaktion mit dem primären und sekundären Carbokation führt dagegen direkt zum entsprechenden Alkylbenzeniumion ohne intermediären CT-Komplex. Das Ergebnis deckt sich mit der allgemeinen Skala von Meier et al. über die Verber-

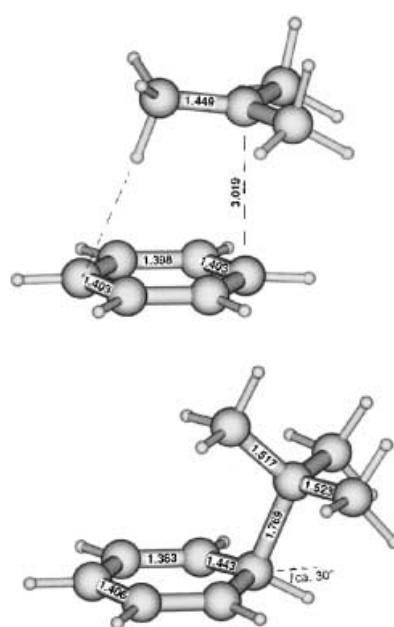


Abbildung 4. π - (oben) und σ -Komplex (unten) aus Benzol und *tert*-Butylkation. Bindungslängen [\AA], Winkel [$^\circ$], nach Lit. [11].

wendigen Basissätzen (4-31G/S*) berechnet.^[12] Man findet hier eckenkoordinierte π - und σ -Komplexe mit Aren-SO₃-SO₃-Strukturen, deren gefundene Reaktivität sich theoretisch gut vorhersagen lässt. Herges hat den Komplex aus Benzol und NO₂⁺ auf B3LYP/6-31 + G*-Niveau berechnet.^[16] Das Teilchen ist über das N-Atom an Benzol kantenkoordiniert, die Sauerstoffatome stehen längs hierzu, durch eine Drehung der NO₂-Einheit um 90° geht das Teilchen in den σ -Komplex über (Abbildung 5).

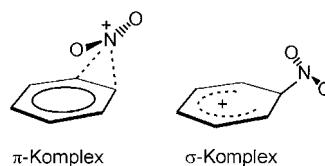


Abbildung 5. Berechneter π - und σ -Komplex aus Benzol und NO_2^+ .^[16]

3. CT-Komplexe bei der Bromierung von aliphatischen Mehrfachbindungen, Vergleich mit aromatischen Komplexen

CT-Komplexe bei der elektrophilen Bromierung aliphatischer Mehrfachbindungen konnten bisher nicht isoliert werden, sie werden indirekt über ihre kinetischen und thermodynamischen

Parameter durch Messung der CT-Bande in 1,2-Dichlorethan bei ca. 280 nm im UV-Spektrum nachgewiesen.^[6d] Der Nachweis dieser Komplexe als wesentliche Zwischenstufe lässt sich kinetisch führen: Man findet für die Bromierung gespannter Alkene negative scheinbare Aktivierungsenergien (E_a) für die Gesamtreaktion (Bromierung aliphatischer Mehrfachbindungssysteme in Dichlorethan). Dies ist charakteristisch für Reaktionen mit einem vorgelagerten Gleichgewicht ($A \rightleftharpoons B \rightarrow C$), wobei die Zwischenstufe B hier den CT-Komplex repräsentiert. Die ΔG -Werte und die bevorzugten Strukturen wurden für Ethylen, Ethin und Allen mit Ab-initio-Methoden (MP2/6-311 + G**) für die Gasphase berechnet.^[9] Die in Lösung gemessenen Enthalpiewerte werden gut reproduziert, wenn man die entropischen Anteile durch das Lösungsmittel berücksichtigt. Die berechneten geometrischen Parameter für die „T-förmige“ Struktur des Ethylen-Brom-Komplexes stimmen überein mit dem von Legon erhaltenen Ergebnis der mikrowellenspektroskopisch bestimmten Struktur (Rotationsspektren nach Fabry-Perot) in der Gasphase.^[17] CT-Komplexe von Brom mit aliphatischen Mehrfachbindungen zeigen eine Reihe von Gemeinsamkeiten mit den aromatischen Brom-Komplexen, es existieren aber auch einige signifikante Unterschiede.^[6d] Hierzu gehört, dass bei der Bromierung von gespannten Alkenen, anders als bei aromatischen Komplexen, keine gute Korrelation für die gemessenen Gleichgewichtskonstanten des Komplexes mit den berechneten Ionisationspotentialen gefunden wird.

4. Zusammenfassung und Ausblick

„Tempora mutantur, nos et mutamur in illis“^[*] – das gilt auch für die Theorie der elektrophilen Substitutionsreaktion. Relativ kleine exotherme Enthalpiewerte von ca. -5 kcal mol^{-1} bei der Bildung der CT-Komplexe aus Benzol oder Ethylen mit Brom haben wegen ihrer vorgegebenen geometrischen Struktur der Spezies einen großen Ein-

fluss auf die Gesamtreaktion. Kochi et al. weisen auf die allgemeine Bedeutung der Spezies als hochstrukturierte, dem Gleichgewicht vorgelagerte Komplexe^[7b] hin, die auch bei anderen biomolekularen Reaktionen wichtig sein können. Eine wichtige Rolle kommt den 1:2-CT-Komplexen zu, die sich durch Addition eines zweiten Brommoleküls senkrecht an das äußere Bromatom des „T-förmigen“ 1:1-Komplexes bilden. Dieser Komplex kann wegen des Prinzips des „least motion pathway“^[18] leicht lineares Br_3^- als Anion abspalten, der Prozess ist wegen der besonderen Stabilität des Anions mit ca. $-40 \text{ kcal mol}^{-1}$ exotherm und wird daher die Bildung der folgenden kationischen Zwischenstufe erleichtern.^[19] Dies ist ein Spezialfall der Autokatalyse eines Elektrophils. Auch bei enzymatischen Reaktionen können aus Substrat und Enzym gebildete CT-Komplexe wichtig sein.^[20] Es wird zunehmend deutlicher, dass Grundzustände sowie die primär gebildeten van-der-Waals-Komplexe bei der Reaktion von Biomolekülen eine wichtige Rolle spielen.

- [1] a) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2000; b) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, New York, 2001, Kap. 11; c) R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, Chichester, 1990.
- [2] a) M. J. S. Dewar, *Electronic Theory of Organic Chemistry*, Clarendon, Oxford, 1949; b) M. Kilpatrick, F. E. Luborskyi, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 577–584; c) H. C. Brown, J. D. Brady, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3570–3582.
- [3] a) R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 811–824; b) R. S. Mulliken, W. B. Berson, *Molecular Complexes*, Wiley, New York, 1969, zit. Lit.
- [4] H. A. Benisi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703–2707.
- [5] a) O. Hassel, K. O. Strømme, *Acta Chem. Scand.* **1958**, 12, 1146–1147; b) O. Hassel, K. O. Strømme, *Acta Chem. Scand.* **1959**, 13, 1781–1786.
- [6] Übersichten: a) M.-F. Ruasse, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1993**, 28, 207–291; b) R. Herges, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 57–59; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 51–52; c) R. S. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 131–147; d) D. Lenoir, C. Chiappe, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1036–1044.
- [7] a) A. V. Vasilyev, S. V. Lindeman, J. K. Kochi, *Chem. Commun.* **2001**, 909–910; b) S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1727–1737; c) A. V. Vasilyev, S. V. Lindeman, J. K. Kochi, *New J. Chem.* **2002**, 26, 582–592.
- [8] P. von R. Schleyer, C. Wannere, persönliche Mitteilung. Ich danke Prof. Schleyer und Chait Wannere für die durchgeführten Rechnungen.
- [9] C. Chiappe, A. De Rubertis, H. Detert, D. Lenoir, C. S. Wannere, P. von R. Schleyer, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 967–978.
- [10] N. Solcà, O. Dopfer, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3781–3784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3628–3631.
- [11] D. Heidrich, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3343–3346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3208–3210.
- [12] J. O. Morley, D. W. Roberts, S. P. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 538–544.
- [13] G. A. Olah, J. S. Staral, G. Asencio, G. Liang, D. A. Forsyth, G. D. Mateescu, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6299–6308.
- [14] R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 91–95. Das im Text diskutierte Schema befindet sich im Vortitel dieser Arbeit auf S. 97 bzw. S. 91.
- [15] J. P. Pezacki, D. Shukla, J. Lusztyk, J. Warentin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6589–6598.
- [16] R. Herges, persönliche Mitteilung.
- [17] a) A. C. Legon, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1890–1897; b) A. C. Legon, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2850–2880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2688–2714; c) A. C. Legon, J. M. A. Thumwood, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 1397–1402.
- [18] a) J. Hine, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1236–1244; b) J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, 15, 1–61.
- [19] a) R. Bianchini, C. Chiappe, D. Lenoir, P. Lemmen, R. Herges, J. Grunenberg, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1340–1343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1284–1287; b) R. Bianchini, C. Chiappe, G. Lo Moro, D. Lenoir, P. Lemmen, N. Goldberg, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1570–1580.
- [20] R. Boyer, *Concepts in Biochemistry*, S. Brooks/Cole, Monterey, 1999, S. 154–158.
- [21] G. Kaupp, persönliche Mitteilung; siehe hierzu auch G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Chemosphere*, **2001**, 43, 55–62.

[*] „Die Zeiten ändern sich, und wir ändern uns mit ihnen.“